

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑪ DE 3051 166 C2

⑥ Int. Cl. 5:  
A61 K 31/58  
A 61 K 31/585

⑳ Aktenzeichen: P 30 51 166.1-41  
㉑ Anmeldetag: 11. 6. 80  
㉒ Offenlegungstag: 7. 1. 82  
㉓ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 18. 10. 90

DE 3051 166 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

㉔ Patentinhaber:  
Schering AG, 1000 Berlin und 4709 Bergkamen, DE

㉕ Teil aus: P 30 22 337.1

㉖ Erfinder:  
Elger, Walter, Dr.; Seier, Sybille, Dipl.-Biol. Dr.;  
Varchmin, Gerda, Dr.; Schillinger, Ekkehard, Dr.,  
1000 Berlin, DE

㉗ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:  
DE 26 52 761 A1

㉘ Verwendung von 6β, 7β; 15β, 16β-Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17(β-1')-spiro-5']-perhydrofuran-2'-on

DE 3051 166 C2

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17( $\beta$ -1')-spiro-5']-perhydrofuran-2'-on (Verbindung I) zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Kontrazeption.

Verbindung I ist bereits bekannt; sie wird als Diuretikum vom Typ des Aldosteron-Antagonisten zum Beispiel in der deutschen Offenlegungsschrift 26 52 761 beschrieben.

Aus "Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism" 47 (3) 691—694 (1978) ist bekannt, daß Aldosteron-Antagonist Spironolacton in hoher Dosierung gestagene Wirkung zeigt. Im modifizierten Clauberg-Test an infantilen weiblichen Kaninchen wird mit 50 mg/kg/Tag Spironolacton eine minimale Wirkung am Endometrium gefunden. Im Menstruationsverschiebungs-Test an Affen werden täglich 400 mg Spironolacton benötigt. Bei der geringen gestagene Wirkung und den bekannten Nebenwirkungen von Spironolacton kommt eine Verwendung dieser Substanz bei der hormonalen Kontrazeption nicht infrage.

Demgegenüber wurde nun gefunden, daß Verbindung I bei Dosierungen, bei denen die Antialdosteron-Wirkung bereits in Erscheinung tritt, auch eine deutliche gestagene Wirkung aufweist und daher zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Kontrazeption verwendet werden kann.

Im modifizierten Clauberg-Test werden nach subkutaner Applikation der Verbindung I in Kaninchen positive Ergebnisse mit Mengen von 0,1—1,0 mg erzielt. Im Schwangerschaftserhaltungs-Test an Ratten und Mäusen liegt die zur Erzielung eines positiven Effekts benötigte Mindestmenge bei 1—3 mg. Im Rezeptortest tritt eine starke Bindung an den Gestagenrezeptor und nur eine sehr geringe Bindung an den Androgenrezeptor auf. Darüber hinaus wurde gefunden, daß oraler Applikation der Verbindung I an männlichen Versuchspersonen die Verbindung bioverfügbar ist.

Die Verbindung I kann zur Kontrazeption verwendet werden. Erfindungsgemäß die Verwendung bei Frauen erfolgen, die eine Kontrazeption wünschen und unter Bluthochdruck leiden oder bei denen es unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva zu Blutdruckanstiegen kommt. Je nach der Schwere der Krankheit führt die erfindungsgemäße Anwendung zu einer Herabsetzung oder sogar zu einer Normalisierung der Blutdruckwerte. In den Fällen, in denen die üblichen Kontrazeptiva sich negativ auf die Blutdruckregulation auswirken, kann bei Verwendung der Verbindung I ein diskreter Blutdruckanstieg vermieden werden. Damit werden erstmalig die bei praedisponierten Frauen bei hormoneller Kontrazeption gefürchteten Blutdruckanstiege nicht beobachtet, die bisher zum Abbruch der hormonellen Kontrazeption gezwungen haben. Zum anderen wird die hormonelle Kontrazeption auch bei Hochdruckpatienten ermöglicht.

Das natürliche Gelbkörperhormon Progesteron — nicht aber seine bisher gebräuchlichen synthetischen Analoga — besitzt antimineralocorticoide Eigenschaften. Mit Verbindung I steht nunmehr eine Verbindung mit einem dem Progesteron nahekommenden Wirkungsspektrum zur Verfügung, die auch nach oraler Applikation wirksam ist.

Die Dosierung der Verbindung I soll vorzugsweise 0,5—50 mg pro Tag betragen. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Der Aldosteron-Antagonist der Verbindung I kann auch zur Behandlung gynäkologischer Störungen verwendet werden. Wegen des günstigen Wirkungsprofils ist Verbindung I besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen, Wasserretention und Mastodynie. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 5—50 mg.

Die Formulierung der erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindung I erfolgt in an sich bekannter Weise, indem diese mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt wird. Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage. Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsamensöl geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsmittel, die zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Nachfolgend wird eine Formulierung an Hand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert.

## Beispiel

20 mg 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17( $\beta$ -1')-spiro-5']-perhydrofuran-2'-on werden mit 140,5 mg Milchzucker, 59,5 mg Maisstärke, 2,0 mg Aerosil®, 2,5 mg Polyvinylpyrrolidon 25 und 0,5 mg Magnesiumstearat homogen gemischt und ohne vorherige Granulierung zu Tabletten mit einem Endgewicht von 225 mg gepreßt.

## Patentanspruch

Verwendung von 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17( $\beta$ -1')-spiro-5']-perhydrofuran-2'-on zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Kontrazeption.